

新潟アレルギー研究会誌

第 10 回 研 究 会 記 錄

Vol. 3 (2), 1986.

新潟アレルギー研究会

服用しやすい 剤型の選択を……



- 特性 1. 低用量で強い気管支拡張作用を発揮する。
2. 効果の発現は速やかである。
3. 効果が長時間持続する。
4. 気管支平滑筋の β_2 -受容体への選択性が高い。
5. 強い抗アレルギー作用を有する。
6. 慢性的な鎮咳・去痰作用を有する。



大塚製薬株式会社

第10回新潟アレルギー研究会

日 時 昭和61年11月29日(土) 15:00~17:30

場 所 新潟東映ホテル 2階 「朱鷺の間」

目 次

一般演題(敬称略)

- (1) 「抗菌剤アレルギーにおけるL M I T の応用と

β -Lactam剤過敏症の交叉性の検討 1

水原郷病院 薬剤科

○宇野勝次 上松栄一 榎本明人

加藤祐

同 内科 山作房之助

- (2) 「気管支喘息患者のハウスダスト、ダニ、カンジダに対する

IgE抗体保有状況について 5

国立療養所西新潟病院 呼吸器科

月岡一治

- (3) 「帯環金属による肉芽腫性口唇炎」 11

木戸病院 皮膚科 ○猪股成美 竹重量子

同 歯科 鈴木博

同 呼吸器科 五十嵐英夫

加茂市 手塚昭子

- (4) 「治療に難渋した春季カタルの2症例」 13

県立ガンセンター新潟病院 眼科 ○大桃明子

新潟大学 眼科

坂上富士男 田沢博 大石正夫

質疑応答 14

特別講演

- 「眼科領域におけるアレルギー性疾患」 16

大阪大学医学部 眼科 助教授

湯浅武之助先生

1. 抗菌剤過敏症におけるLMITの応用とDTHにおける β -lactam剤の交叉性の検討

水原郷病院 薬剤科

宇野勝次 上松栄一

榎本明人 加藤祐

同内科 山作房之輔

抗菌剤は薬剤アレルギーの発生頻度の最も高い薬剤であり、その中でも β -lactam剤によるアレルギー反応が圧倒的に多い。 β -lactam剤によるアレルギー反応は、 β -lactam剤の分子構造の類似性から交叉反応が起こり易く、抗生素の二次選択に重大な問題の一つになっている。そのため β -lactam剤過敏症患者における原因薬剤の同定並びに β -lactam剤の交叉性の検討は、患者の二次的事故防止のため必要不可欠と考える。

抗菌剤過敏症のメカニズムは、体液性抗体関与の即時型アレルギー反応と細胞性免疫関与の遅延型アレルギー反応に大別されるが、臨床上原因薬剤に対する特異抗体を検出して即時型アレルギー反応の成立を証明することは、極く一部を除いて非常に困難である。そこで、我々はdelayed type hypersensitivity (DTH) の成立を証明する方法の一つであるleucocyte migration inhibition test (LMIT) を臨床的に応用することにより、抗菌剤過敏症における原因薬剤の検出並びにDTHにおける β -lactam剤の交叉性の検討を試みたので、ここに報告する。

抗菌剤過敏症疑診患者61例に対してLMITを実施した結果、47例(67%)にLMIT陽性薬剤を検出した。症状別では、薬疹の場合が疑診患者51例中33例(65%)にLMIT陽性薬剤を検出し、発熱、肝障害などの随伴症状を伴った12例に対して11例にLMIT陽性薬剤を検出した。drug feverの場合は疑診患者15例中、14例(93%)に陽性薬剤を検出し、薬剤性肝障害の場合は疑診患者9例中8例(89%)にLMIT陽性薬剤を検出し、anaphylactic shock 1例に対してはLMIT陰性を示した。薬剤別では、LMIT陽性抗菌剤48剤中、 β -lactam剤が33剤(69%)を占めた。

以上の結果から、薬疹、drug fever、薬剤性肝障害においてDTHの関与は大き

く、その原因薬剤の同定に LMIT は有効と考えられる。

次に DTH における β -lactam 剤の交叉性の検討は、母核間の類似性、側鎖構造の類似性、代謝産物の類似性の 3 点から考える必要がある。今回は第二、第三世代の多くの cephem 剤が生体内の安定化をはかるために 3 位側鎖に tetrazol 基を有しているが、この 3 位側鎖に tetrazol 基を有する cephem 剤による過敏症患者 8 症例に対して β -lactam 剤の交叉性を検討したので報告する。

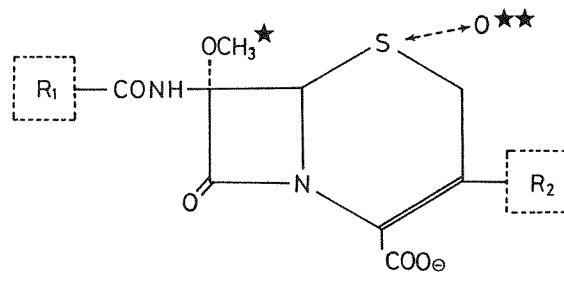
症例 1 は CMNX による薬疹の患者で、LMIT は CMNX, CPZ に陽性を示し、CFX に陰性を示した。症例 2 は CTM による drug fever の患者で、LMIT は CTM, CEZ, CMNX に陽性、CZX に陰性を示した。症例 3 は CPM による薬疹の患者で、LMIT は CPM, LMOX, CMZ, FMOX, CTM に陽性を示した。症例 4 は LMOX による drug fever の患者で、LMIT は LMOX, CMZ, CTM, FMOX の 3 位側鎖構造である hydroxyethyl-tetrazoletiol (HTT) に陽性を示した。症例 5 は LMOX による薬疹の患者で、LMIT は LMOX, CMZ, HTT に陽性、CEX, PCG, CBPC に陰性を示した。症例 6 は CTT による薬疹、薬熱を伴った肝障害の患者で、CTT, CPZ, LMOX の 3 位側鎖構造である methyl-tetrazoletiol (MTT) に陽性、CZX, CAZ, CTX, ABPC に陰性を示した。症例 7 は CPZ による薬疹、薬熱を伴った肝障害の患者で、LMIT は、CPZ, CPM, LMOX, MTT に陽性、PIPC, CCL に陰性を示した。症例 8 は CMD による薬疹の患者で、LMIT は CMD, LMOX, CEX に陽性、ABPC, PCG, FMOX, HTT に陰性を示した。

以上 8 症例の LMIT の結果から

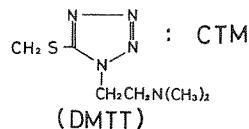
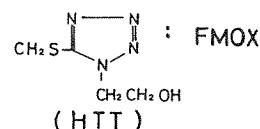
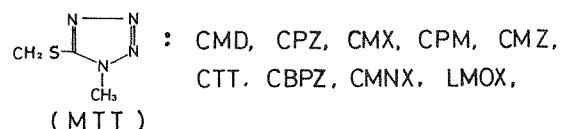
1. 3 位側鎖に tetrazol 基を有する cephem 剤による DTH において、8 症例中 7 例（症例 1～7）が tetrazol 基を有している cephem 剤間に交叉反応が成立していることから、determinant（抗原決定基）に 3 位側鎖構造の tetrazol 基が強く関与していると考えられる。
2. 3 位側鎖に tetrazol 基を有する cephem 剤による DTH において、8 症例中 1 例（症例 8）が 7 位側鎖の類似構造による交叉反応が成立していることから 7 位側鎖の類似構造による交叉反応は否定出来ないが、3 位側鎖の tetrazol 基よりも抗原性が小さいと考えられる。
3. 3 位側鎖の MTT 基を有する cephem 剤による DTH において、構造上 MTT

基に類似する HTT 単独（症例 4, 5）や MTT 単独（症例 6, 7）にも LMIT 陽性を示している点や、人において MTT 基を有する cephem 剤の投与で血中遊離 MTT 基が検出できる点から、MTT 基が母核より分離して単独に抗原性を有している可能性が強いと考えられる。

Cepheums with the side-chain of tetrazol conformation
on the 3rd position



★ : Cephamycin
★★ : Oxacephem



2. 気管支喘息患者のハウスダスト、ダニ、カンジダに対する Ig E 抗体保有状況について

国立療養所西新潟病院 呼吸器科

月岡一治

検討の目的

気管支喘息（以下喘息）の主要アレルゲンであるハウスダスト（以下HD）、コナヒョウヒダニ（以下ダニ）、カンジダに対するIg E抗体の保有状況を、喘息患者の年令群別および性別に検討し、これらアレルゲンによる喘息の重要性を年令群別および性別に評価しようとした。更に、Ig E抗体検索法として皮内反応法とR A S T法を併用する必要性を3種のアレルゲンについて年令群別に検討した。

対象および方法

4才から78才の喘息患者を対象に、皮内反応（HD 387名、ダニ 217名、カンジダ 380名）とR A S T（HD 256名、ダニ 135名、カンジダ 173名）を行い、Ⅰ群（4～20才）、Ⅱ群（21～40才）、Ⅲ群（41～78才）別に、および性別に皮内反応陽性率、R A S T陽性率、皮内反応とR A S Tの一致率を求めた。3種のアレルゲンに対する各年令群患者のIg E抗体保有率の算出は、〔皮内反応陽性率%×R A S T(+)/皮内反応(+)%〕+〔皮内反応陰性率%×R A S T(+)/皮内反応(-)%〕で行い、つまりR A S T陽性率で示した。

成 績

1. 皮内反応陽性率 (Fig. 1) : HD は I, II, III 群の順に 95%, 69%, 34% と, ダニは 87%, 81%, 53% と明らかに低下したが, カンジダは 42%, 46%, 49% と明らかな変化がみられなかった。

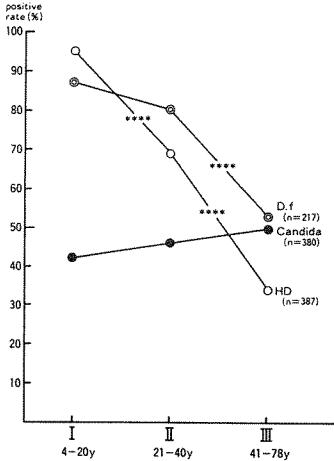


Fig. 1 Results of intradermal skin tests (immediate type) with house dust (HD, O, 387 cases), mite (Dermatophagoides farinae : D.f, ○, 217 cases) and Candida albicans (Candida, ●, 380 cases) antigens performed in patients with bronchial asthma. ****p<0.001

2. 皮内反応と R A S T の陽性一致率 (Fig. 2) : HD は I, II, III 群の順に 85%, 62%, 37%, ダニは 83%, 70%, 25% と明らかに低下したが, カンジダは順に 13%, 15%, 16% とほぼ同率であった。

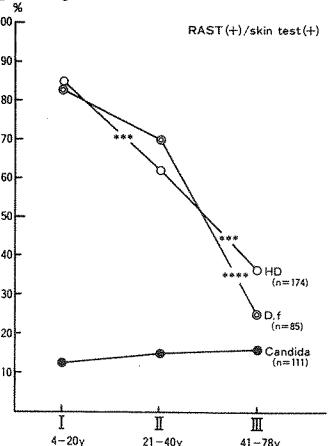


Fig. 2 Agreements between positive intradermal skin test and positive RAST (radicalergosorbent test) with HD, mite (D.f.) and Candida antigens. ***p<0.01, ****p<0.001

- 6 (44) -

3. 皮内反応陰性者の R A S T 陽性率 (Fig. 3) : HD は I, II, III 群の順に 50%, 5%, 5%, ダニは順に 0%, 11%, 5%, カンジダは順に 17%, 5%, 0% であった。I 群はいずれも少数例の検討である。

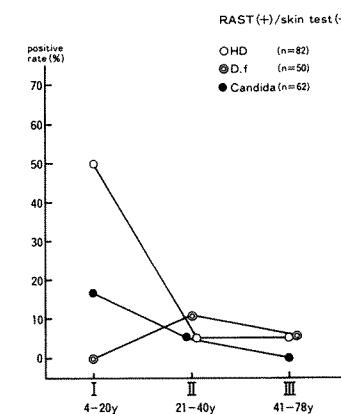


Fig. 3 RAST positive patients with HD, mite (D.f.) and Candida antigens performed in patients with negative intradermal skin test.

4. 各年令群の喘息患者の Ig E 抗体保有率 (RAST 陽性率, Fig. 4) : 男女合計で, I, II, III 群の順に HD が 83%, 45%, 16%, ダニが 72%, 58%, 16%, カンジダが 15%, 10%, 8% であった。

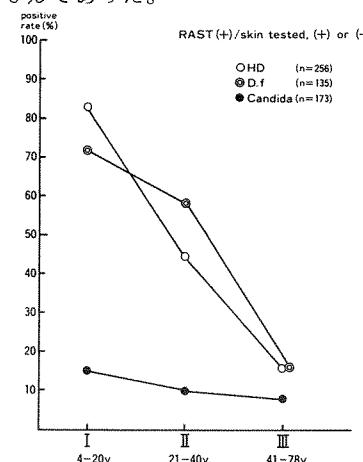


Fig. 4 Results of RAST with HD, mite (D.f.) and Candida antigens calculated by the agreements between intradermal skin test and RAST (Fig. 2, Fig. 3).

- 7 (45) -

5. 皮内反応陽性率の性差 (Fig. 5) : カンジダのみ、Ⅲ群で女子の方が男子よりも明らかに高い陽性率を示した。

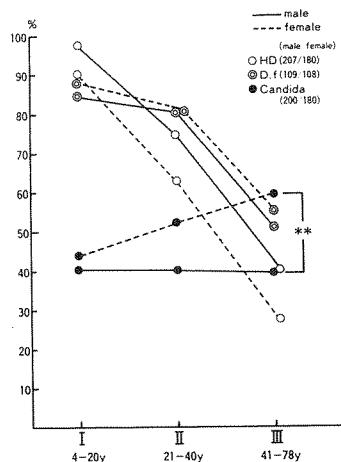


Fig. 5 A comparison of intradermal skin test between males and females with HD, mite (D.f.) and Candida antigens in patients with bronchial asthma. **p<0.02.

6. 皮内反応とR A S T の陽性一致率の性差 (Fig. 6) : カンジダでは、Ⅲ群で男子の方が女子よりも明らかに高い陽性一致率を示した。

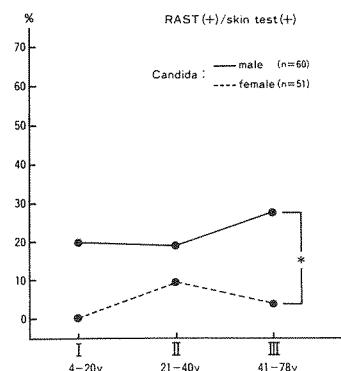


Fig. 6 Agreement between positive intradermal skin test and positive RAST with Candida in both male and female patients with bronchial asthma. *p<0.05

7. Ig E 抗体保有率の性差 (Fig. 7) : カンジダでは、男子がⅠ群20%, Ⅱ群12%, Ⅲ群11%であり、各群で女子より高い傾向があった。

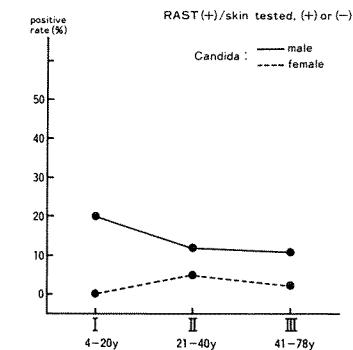


Fig. 7 Result of RAST with Candida antigen calculated by the agreement between intradermal skin test and RAST (Fig.2, Fig.3) in both male and female patients with bronchial asthma.

8. 皮内反応とR A S T の一致率 (Table. 1) : HD, ダニ, カンジダの皮内反応とR A S T の一致率を、年令群別に%で示した。更に、各抗原について、皮内反応陽性者の中にR A S T 陽性者が占める割合が有意に多いといえるか検討した。結果は、HDとダニは各年令群で有意に多いといえたが、カンジダのⅠ, Ⅱ群では有意な結果は得られなかった。

Table 1 Agreement between intradermal skin test and RAST with house dust, mite and Candida albicans antigens

Antigen	I 4-20y	II 21-40y	III 41-78y	Total
House dust	35/40 87.5%	77/114 67.5%	70/99 70.7%	182/253 71.9% ***
Mite (D.f.)	13/15 86.7%	31/42 73.8%	46/78 59.0%	90/135 66.7% ***
Candida albicans	6/14 42.9%	25/66 37.9%	46/93 49.5%	77/173 44.5% *

D.f.: Dermatophagoides fariniae. *p<0.05 **p<0.01

***p<0.001 (χ^2 -test), (*) p<0.05 (U-test).

n.s.: not significant (χ^2 -test and U-test)

考 案

このたび検討した3種のアレルゲンに対するIgE抗体は発作発症性抗体であり、I型アレルギー反応を介して喘息発作を惹起することができる。喘息患者で血清中にIgE抗体が証明された場合、当該アレルゲンで発作が誘発される可能性が高い。H D、ダニ、カンジダは喘息の主要なアレルゲンであるが、患者の年令によりその重要性は異なることを指摘した。即ち40才以下の患者ではH D、ダニがアレルゲンである可能性が高く、41才以上の患者ではH D、ダニ、カンジダがアレルゲンになっている可能性がある。H D、ダニはアレルゲン除去効果、減感作療法の効果が期待できるので、積極的にIgE抗体を検索する必要がある。

IgE抗体の検索には問診、皮内反応、RASTを行い総合的に判断しなければならないが、I、II、III群の順に皮内反応とRASTの陽性一致率が低下していくことは、とくにH Dとダニに対するIgE抗体を検索する場合、II、III群、とくにIII群では皮内反応とRASTを併用しなければならないことを示していると思われる。カンジダに対するIgE抗体の検索は、カンジダの即時型皮内反応が高率に非特異的陽性反応を含むため、I、II、III群で皮内反応とRASTを併用する必要があると思われる。

3種のアレルゲンの重要性を性別に検討すると、各群で、IgE抗体の関与から判断する限り、カンジダは女子よりも男子のアレルゲンとしてより重要であるように思われる。

H Dとダニについて、III群で皮内反応とRASTの陽性一致率が低いのは、III群では非特異的皮内反応陽性が起き易いのかも知れず、今後検討が必要である。

結 語

1) 喘息患者のH D、ダニ、カンジダに対するIgE抗体保有率はいずれもI群で最高、III群で最低であった。2) H Dとダニの皮内反応は特にIII群で非特異的陽性反応が出易く、RASTの併用が必要であった。カンジダは、皮内反応に非特異的陽性反応が出易いので、各群でRASTを併用しIgE抗体を検索する必要があると思われた。

3. 帯環金属による肉芽腫性口唇炎

猪股成美（木戸病院皮膚科）

竹重量子（””）

鈴木博（同歯科）

五十嵐英夫（同呼吸器内科）

手塚昭子（加茂市）

歯科金属アレルギーによる皮膚疾患として表のごときものがあげられている。今回、帯環金属が原因と思われる肉芽腫性口唇炎を経験したので紹介する。

症 例

患者は60才の主婦。

現病歴：約2カ月前、下口唇粘膜に白色、小丘疹が生じ、数が増加すると同時に上、下口唇の発赤、腫脹が生じてきた。自覚的に腫脹感はあるものの痒感、疼痛はなかった。

一般臨床検査：高r-アグロブリン、CH50高値以外異常なく、ツ反、DNCB皮膚反応は陽性であった。

歯科金属パッチテスト：亜鉛、白金、パラジウムに陽性を示した。

歯科所見：右上歯、左右下歯の金属冠に不適合がみられ、口唇粘膜を刺激し、炎症所見がみられた。

病理組織学的所見：口唇粘膜の上皮に接して、類上皮細胞性肉芽腫がみられた（白色、小丘疹として認められたもの）。真皮から皮下脂肪組織にかけて单核性細胞浸潤がみられ、リンパ管、毛細血管の拡張と増生が著明であった。

治療および経過：金属冠の整復とプロトゲン投与で急速に軽快、略治の状態となつた。

考 按

肉芽腫性口唇炎は、リンパ浮腫が口唇に生じ、持続するとともに肉芽腫性の炎症が生じてくる疾患とされている。病因としては、1.体質説、2.自律神経異常説、3.

感染説、アレルギー説などが提唱されてきたが、確定したものはない。

最近では扁桃、歯などを場とする病単感染説や、歯科金属アレルギー説が注目されてきている。本例では歯科金属によるパッチテストが陽性なことから、歯科金属アレルギーが発症あるいは病像構築に何等かの役割を演じているものと推察される。しかし、歯科金属環不適合部を修復するだけで急速に治癒に向ったことから考えると、金属アレルギーもさることながら、不適合金属環による粘膜損傷が本例では主要な発症要因であったと考えられる。その際、金属アレルギーが関与し、肉芽腫性炎としての性格づけを行った可能性がある。

なお、歯科金属アレルギーが証明された本症の本邦報告例で、粘膜病変が記載されたものではなく、本例は粘膜病変を有する稀な例と考えられるが、その発症機序も前述のように他と異なるようである。

主要文献

倉繁田鶴子、他：皮膚臨床、20、1013、1978。

橋本明彦、他：皮膚病診療、8、365、1986。

歯科金属によるアレルギー性皮膚疾患

報告年	皮膚疾患	[抗原金属]
1928	口内炎	水銀
1929	皮膚炎	
1942	紅斑症	
1943	蕁麻疹	
1960	歯肉炎	クロム、ニッケル
1969	扁平苔癬	銅、金、水銀、スズ、ニッケル、パラジウム
1970	全身性湿疹	クロム、コバルト
1971	掌蹠膿疱症	銅、水銀、鉛、クロム、ニッケル、パラジウム
1973	発汗異常型皮膚炎	水銀
1978	肉芽腫性口唇炎	パラジウム、アンチモン、マンガン、白金、亜鉛

4. 治療に難渋した春季カタルの2症例

県立ガンセンター新潟病院 眼科

大桃明子

新潟大学 眼科

坂上富士男 田沢博

大石正夫

治療に難渋した春季カタルの2症例について報告した。症例1は'69年生まれの女性で生後3ヶ月よりアトピー性皮膚炎で治療を受けている。眼症状は4才頃より生じ、'81年角膜びらん生じ、難治であったため角膜被覆術を受ける。その後DSCG点眼で安定していたが'83年2月より角膜びらん、K.S.D等症狀高度となり症狀に応じてSteroidの点眼・結膜下注射・内服を追加していく。しかしこれらの治療では右眼症狀の改善を得られなくなったため'84年1月より'85年1月までに合計6回右瞼結膜冷凍凝固術を施行した。冷凍凝固術で一時症狀改善するもこれにも反応しなくなり右角膜潰瘍重篤化したため'85年5月9日右瞼板切除術、角膜被覆術、左眼瞼結膜冷凍凝固術を行った。以後症狀は安定している。

症例2は'76年生まれの男性で3才頃より眼症状生じ'84年より角膜所見高度となつた。DSCG、Steroidの点眼と症狀に則して追加して行き、また加令とともに症狀は軽快して本日に到っている。

質疑応答

- 最近気管支拡張作用の指標としてサーファクタントという言葉がみられるが、これについて説明を。

(お答え) 肺表面活性物質 (pulmonary surfactant) は(1)気道粘膜表面潤滑化作用、(2)肺マクロファージの食菌増強作用、(3)粘液纖毛輸送機能の保護作用などをもつことが知られている。気道液中の肺表面活性物質が増加すれば、気道内の痰の表面張力が低下し、痰により閉塞されていた気道の換気が改善されることが考えられる。肺表面活性物質は、 β 受容体の興奮により、プロスタグランジン系 (PGE₂) を介して分泌が促進されるので、 β 刺激剤の使用により肺表面活性物質增加作用がえられることが考えられる。第3世代の β 刺激剤の中でマブテロール (ブロンコリソル、科研製薬) でその可能性が示され、プロカテロール (メプチン、大塚製薬) でも可能性が示唆されている。

(熊本大学薬学部薬物学教室、宮田らの資料によった。)

- 血清テオフィソン濃度の測定は臨床上どのように役立つか。

(お答え) 石崎らによれば、テオフィリンの血中濃度と効果および副作用の関係は、 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下は非有効域、 $5 \sim 10\mu\text{g}/\text{ml}$ は一部の患者の有効域、 $10 \sim 20\mu\text{g}/\text{ml}$ は多くの患者の有効域、 $20 \sim 25\mu\text{g}/\text{ml}$ は一部の患者の有効域、中毒域としての消化器系症状および毎分 100 ~ 119 の心拍増加、 $25 \sim 40\mu\text{g}/\text{ml}$ は多くの患者の中毐域、期外収縮を伴わない毎分 120 以上の心拍増加、呼吸促迫、まれに不整脈またはけいれん、 $40 \sim 60\mu\text{g}/\text{ml}$ は全ての患者の中毐域、中枢症状、不整脈、けいれん、 $60\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上はけいれんまたは死亡、である。テオフィリンの半減期は、17 ~ 50 歳までの合併症のない喘息患者で 6.6 時間、50 歳以上の喘息患者で 8.0 時間である。一般に、成人の大発作では、点滴静注でアミノフィリン (テオフィリン) 1 日 4 筒 (1 g) 位を極量にしている。内服では 1 回 200 mg、3 ~ 4 回を限度としている。これらの点滴静注あるいは内服で有効血中テオフィリン濃度を維持できるが、個人差も大きいので、各人に適した量を計算する必要がある。実際には血清 1 ml 以下で測定できるので、測定することが望ましい。

- 喘息患者の咳止めに極力コデインは使いたくないのですが、良い方法はありますか。

(お答え) コデインは、直接作用により好塩基球および肥満細胞の脱颗粒を起こし、ヒスタミンなどの遊離を招き、喘息またはアナフィラキシー反応を生じる原因となることがあるといわれている。従って喘息患者の咳を抑えるために使用されるべきではない。本来の喘息の治療を確実に行い、場合によっては抗生物質が必要かも知れないで検討する。

- 老人の喘息患者の場合、心疾患の合併も多い。どのような薬剤で治療したらよいか、とくに β 刺激剤の使用についてはいかがか。

(お答え) テオフィリン剤 (テオドール、ネオフィリンなど) を内服で使用し、 β 刺激剤、とくに強力な β 刺激作用が長時間続く第3世代のものは内服させないようにしています。 β 刺激剤は吸入 (サルタノールインヘラーなど第2世代の β 刺激剤) で用いると、薬量が内服にくらべ少量ですむため、副作用がでにくい。高血圧を合併している例では、Ca拮抗剤 (アダラート、アダラートしなど) を第一選択にしています。抗喘息効果もあり、一石二鳥と思われる。ただテオフィリン剤には利尿効果があり、就眠時の内服に苦慮することがある。

(文責：月岡 一治)

特別講演

眼科領域におけるアレルギー性疾患

大阪大学医学部眼科助教授

湯 浅 武之助

I 眼科領域のアレルギー性疾患

眼科領域におけるアレルギー性疾患は外界から抗原性物質が直接侵入しやすい結膜と、血管が豊富で血行性に抗原、病原体、免疫複合体などが到達することの多いぶどう膜に好発する。眼アレルギーの特徴としては、病変組織が全身と比較して微小するために全身への影響が少ないと、形態的にはごく軽微な変化によっても視機能は重大な影響を受ける可能性があるため、これらが治療の対象とする必要のあること、結膜や角膜のような体の表面の異常は直接、および眼内の異常は角膜、前房、水晶体、硝子体などの透明組織を通して病変が容易に観察できることが挙げられる。

II 結 膜

1. 結膜アレルギーの種類

結膜に起こるアレルギー性病変としては以下のようなものがある。I型の即時型反応では（狭義の）アレルギー性結膜炎（結膜花粉症を含む）と春季カタルが、II型の細胞融解反応では類天疱瘡が、III型のアルサス型反応では通常の感染アレルギーが、IV型の細胞性過敏反応では接触性眼瞼結膜炎とフリクテン性結膜炎がそれぞれ代表的なものである。

即時型反応によるものでは、結膜に増殖性反応を伴うものを春季カタル、そうでないものをアレルギー性結膜炎とよぶが、両者は異なった疾患ではなく同一の基盤に生じる病変で、重症度が異なるにすぎないと考えられる。アレルギー性結膜炎にはその原因抗原から通年性、季節性、職業性、偶発性に分けられる。

2. 結膜アレルギーの症状

眼症状はアレルギー性結膜炎では搔痒感が主体で、眼脂、羞明、流涙などを伴う。他覚的には充血や球結膜の浮腫を呈するが、あまり変化がなく自覚症状が主体

の例も少なくない。春季カタルでは炎症の増強により角膜上皮障害を起こすことが特徴で、角膜上皮に変化が起こると、異物感、眼痛、羞明、流涙が生じる。中等症以上の例ではこの自覚症状が高度なものが多く、苦痛が大きい。角膜上皮の変化としては瀰漫性表層角膜炎が基本的な病像で、これ以外に上皮の限局性壊死（膨化混濁、corneal plaque）、限局性上皮剥離、表層性血管新生、実質内脂肪沈着、老人環様混濁などが生じる。このような角膜症状が増強した場合には早期に確実な治療を行わないと、角膜実質の表層性混濁が残り、乱視が高度となり視力低下の原因となる。春季カタルは肉眼的観察のみで診断は容易であるが、アレルギー性結膜炎の確定診断は結膜分泌物中に好酸球が存在することを確認すればよい。

3. 権患年齢、性差、合併症、季節性

表1 他のアトピー性疾患の既往、合併頻度

	気管支 端 息	アトピー 性皮膚炎	アレルギー ¹ 性鼻炎	な し
アレルギー性 結膜炎 (421例)	104 (24.7%)	148 (35.2%)	271 (64.4%)	69 (16.4%)
春季カタル (184例)	58 (31.5%)	100 (54.3%)	87 (47.3%)	42 (22.8%)

結膜アレルギーは10歳前後の小児に好発し、この年齢層では男児に多く、患者数は女児の3倍程度となっている。成人のアレルギー性結膜炎では20～50歳の青壮年に多く、女性により多くみられるが、これには社会的要因も影響している。他のアトピー性疾患の既往、合併率は表1のとおりである。アレルギー性結膜炎では約半数が花粉症であるためアレルギー性鼻炎の合併率が高く、春季カタルではアトピー性皮膚炎を併発しているものが多い。なおアトピー性皮膚炎を合併する春季カタルは重症で、眼症状の軽快する年齢が他の春季カタルと比較して高い。季節的には、通年性の例が $\frac{1}{3}$ を占め、春に増悪するものが90%、夏と秋はそれぞれ約半数に症状が出現する。

4. 結膜花粉症

アレルギー性結膜炎のなかに含まれるが、90%はアレルギー性鼻炎を合併している。花粉の飛散数は毎年の差が激しく、患者数もこれに大きく影響される。

花粉症には地域差があるが、スギ、イネ科植物、キク科植物などが代表的なものである。皮内反応と R A S T はそれぞれ約90%が陽性となり診断は容易である。

5. 結膜アレルギーの抗原

表 2 結膜アレルギー患者の皮内反応陽性率

	アレルギー性 結膜炎	春季カタル
ハウスマダスト	300 (65.9)	122 (67.4)
スギ	165 (37.2)	32 (20.8)
花粉	444	154
カモガヤ	142 (32.2)	28 (18.5)
ブタクサ	441	151
	123 (27.8)	33 (19.2)
アルテルナリア	443	172
	38 (9.0)	29 (18.1)
424	160	
カシジダ	154 (34.6)	30 (19.4)
445	155	
ネコ毛	16 (4.7)	12 (10.5)
341	114	
陽性例数/被検例数 (%)		

アレルギー性結膜炎と春季カタルの皮内反応の結果は表 2 のとおりである。また春季カタルの血清および涙液 R A S T の結果は表 3 および図 1 のとおりである。眼以外の合併症がない例では血清 R A S T が、春季カタルの緩解例では涙液 R A S T も陽性を示さないことが多いが、わが国の春季カタルはほとんどがダニアレルギーであると推測される。春季カタルの涙液 R A S T では血清

表 3 春季カタルの血清 R A S T 陽性率

アレルゲン	陽性率	アレルゲン	陽性率
ダニ	96 (69.1)	アルテルナリア	15 (11.5)
139		130	
カモガヤ花粉	29 (21.2)	アスペルギルス	12 (10.3)
137		129	
スギ花粉	24 (20.3)	カシジダ	14 (10.6)
118		132	
ブタクサ花粉	21 (15.2)	クラドスボリウム	10 (7.9)
138		127	
ヨモギ花粉	15 (13.3)	ベニシリウム	15 (11.8)
113		127	
ネコ毛	29 (23.6)	イヌ毛	9 (11.7)
123		77	
陽性例数/被検例数 (%)			

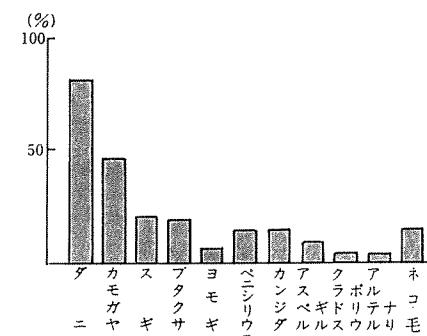


図 1 春季カタル患者の涙液 R A S T 陽性率

R A S T では陽性とならないイネ科植物や真菌に対する反応が陽性を示すことが少なくない。また涙液 R A S T は春季カタルにおける抗原の確認法として重要なである。

6. 結膜アレルギーの病態

1) 肥満細胞 健常人の結膜にも肥満細胞が存在し炎症反応に関与しているが、春季カタルでは瞼結膜の乳頭増殖部や輪部結膜の増殖部でも通常の結膜組織と同様の密度で肥満細胞が存在する。本来結膜組織は菲薄な粘膜であるが、春季カタルでは増殖性病変があるため肥満細胞もかなりの増加を示し、抗原の侵入によってこれらの肥満細胞が反応するため結膜全体としては大きな炎症が起こるので、その結果として化学伝達物質の直接作用や白血球のライゾーム酵素などの作用により高度な角膜上皮障害が惹起される。

2) ヒスタミン 結膜アレルギーではヒスタミンが放出されて結膜の炎症が起こるが、結膜アレルギーの患者では涙液ヒスタミン量の増加、ヒスタミンの感受性閾値の低下およびヒスタミン固定能の低下がみられる。

3) 血清と涙液の IgE 結膜アレルギーでは血清 IgE 値が高いことが少くないが、春季カタルの40%，アレルギー性結膜炎の60%は正常範囲にある。血清の IgE 値は直接症状に影響することはない。一方涙液 IgE は結膜下で産生され結膜の炎症に密接な関連をもっている。春季カタルの眼瞼型や混合型では涙液 IgE 値は高いが、角膜輪部にのみ増殖性反応がみられる眼球型や増殖

のないアレルギー性結膜炎では低値である。春季カタル全体としては涙液 IgE 値と結膜の炎症の間に関連性がみられないが、個々の症例の涙液 IgE 値を反復測定し、症状の増悪期と緩解期にわけてそれを平均してみると、明らかに増悪期のほうが IgE 値は高くなっている。また活動性のある春季カタル患者各個人の涙液 IgE の最高値と、そのときの血清 IgE 値は有意の相関性を示し、涙液 IgE の產生も遺伝的支配を受けていることがかんがえられる。

7. 結膜アレルギーの治療

表 4 結膜アレルギーの治療

下線のあるものは基本的治療、* : 本文参照

1. 抗原の除去
2. 減感作治療 — 感作抗原の種類が 1 ~ 2 種類の場合
3. 抗アレルギー剤 — D S C G 点眼*, Tranilast 内服
4. 抗ヒスタミン剤内服
5. ステロイド剤 — 点眼：眼圧上昇に注意
 - 眼軟膏：眼瞼炎に対して
 - 球結膜下注射：輪部の増殖性病変に対して懸濁剤を
 - 瞼結膜下注射：上眼瞼瞼板上端部の結膜下に懸濁剤を*
 - (トリアムシノロンアセトニド使用)
 - 内服：高度の角膜病変があるときプレドニゾロン隔日朝 1 回、数か月間* 重症の角膜障害ではこれを数日間連続投与
6. 局所治療 — 角膜の硬化上皮除去、乳頭の冷凍・切除
7. 東洋医学的治療
8. 心身医学的治療
9. 生活指導

アレルギー性結膜炎の治療は D S C G の点眼剤が副作用も稀で使用しやすい。速効性を期待するなら、治療初期だけステロイド剤の点眼を併用すればよい。症状の比較的高度な例では抗アレルギー剤の内服を併用することもある。春季カタルの治療は表 4 のとおりであるが、重症例の場合は小学生以下ではプレドニゾロンの隔日朝 1 回内服、中学生以上ならトリアムシノロンアセトニド懸濁剤の瞼結膜下注射を基本的治療とする。

III ぶどう膜炎

1. 初発性炎症と再発性炎症（図 2）

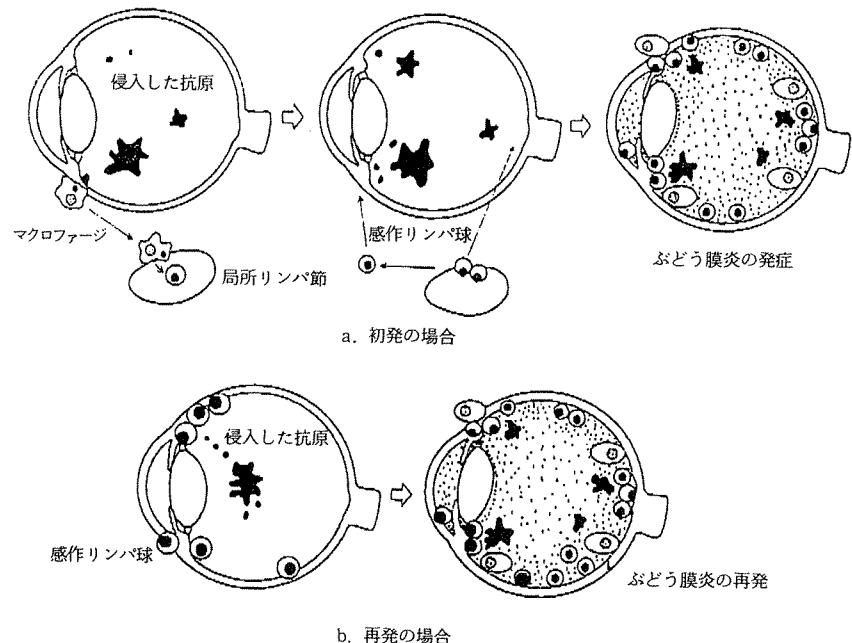


図 2 ぶどう膜炎の初発と再発

ぶどう膜炎は臨床的には再発性があるのが特徴で、これが治療上もっとも重要な問題であり、この再発が防止できればぶどう膜炎の治療は非常に容易になる。眼球内にはリンパ節に相当するような組織ではなく、ぶどう膜炎が最初に発症するときには、局所リンパ節の関与が必要である。眼内にある抗原性物質がはじめて侵入すると、この抗原情報は抗原呈示細胞によって局所リンパ節の T リンパ球に伝達され、ここから感作リンパ球が眼内に到達して抗体を產生し、あるいは直接抗原と反応してぶどう膜炎が惹起される。抗原性物質を硝子体内に注入すると、約 7 日でぶどう膜炎が発症してくれる。このようにして、いったんぶどう膜炎が起こった眼球内には、この抗原に対して感作されたリンパ球が

残存するため、再びこの抗原が眼内に侵入してきた場合には、このリンパ球は直ちに分裂を開始し、抗体産生細胞が出現してくる。したがって再発性炎症の場合には局所リンパ節の存在は必要でない。

2. ぶどう膜炎の再発機序（図3）

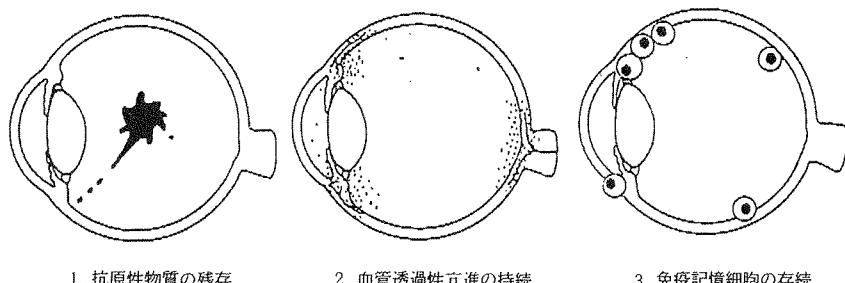


図3 ぶどう膜炎の再発機序

1) 抗原性物質の残存

ぶどう膜炎の再発機序としては、まず抗原性物質が眼内に残存することによって起こるものがある。角膜や硝子体かが無血管組織であるため、これらのなかに侵入した抗原性物質は徐々にしか周囲組織に拡散しない。このため眼組織には長期間にわたって抗原が残存することになり、これが炎症再発の原因となる。トキソプラズマ症では原虫が cyst の形で網膜内に潜んでいることがあり、レプトスピラ症では病原体が抗体価の低い前房内に残存することもあるが、このように病原体が抗体や宿主リンパ系細胞の攻撃を受けにくい形で眼内に存続すると、これらは周囲の環境が繁殖に都合がよい状態になるまで潜伏していて、再び活動を開始することによって炎症の再発が起る。

2) 血管透過性亢進の持続

眼内でいったん炎症が起こると、このとき生じたぶどう膜組織の血管透過性亢進はぶどう膜炎の消退後も数か月にわたって持続する。したがって、この血管透過性亢進が残存している時期に最初の炎症と無関係の免疫複合体や起炎物質が血流を介して眼内に到達すると、これらは容易に血管外に漏出し

て再発性の炎症を起こすことになる。

3) 免疫記憶細胞の残存

眼内に抗原性物質が侵入して生じた炎症が消退しても、この抗原を認識できる感作リンパ球が眼内に長期間留まるため、再び同じ抗原が侵入するこれらのリンパ球はただちに増殖を開始し、短時間で再発性炎症が惹起される。

さらに初発、再発を問わず、ぶどう膜炎が起ったときに偶然眼内で増殖するリンパ球には、このときの炎症に関与した抗原に感作されたものだけでなく、個体がそれまでに遭遇した多数の抗原に対する免疫記憶細胞も含まれている。これらの少なくとも一部はぶどう膜炎の消退後も眼内に留まるため、以前ぶどう膜炎を惹起させた抗原とは無関係の感作リンパ球に対応する抗原が眼内に到来しても、再発性炎症が生じる。したがって一度ぶどう膜炎を発症した眼組織は多種類の抗原に対して反応できる準備状態を獲得してしまうので、炎症の再発が起りやすくなる。

3. 各種のぶどう膜炎

わが国で存在が確認されているぶどう膜炎は40種類以上にものぼり、その臨床的特徴、診断、治療などに相違があるので、臨床的な管理が容易でないことが多い。また各疾患の特徴や典型像を熟知していないと診断が困難なことが少なくない。ここでは頻度が多く、代表的な疾患のみを紹介する。

1) ベーチェット病

わが国でみられるぶどう膜炎の中では、疾患概念の不明確なぶどう膜炎が最多を占めるが、これについて多いのがベーチェット病である。発病が20～50歳の青壮年期であり、失明または高度の視力低下に至る例が少くないため、昭和47年より厚生省の特定疾患に指定され、その調査研究班が組織されて全国的に精力的な研究が継続されているにかかわらず、その原因はまだ明らかにされていない。病態としては、好中球の機能亢進、血栓性静脈炎の発生、Tリンパ球の機能異常などが挙げられている。

眼病変はぶどう膜炎と網膜炎であり、これらの炎症は急速に出現し、その後次第に吸収されるという経過を反復する。その症状が起る部位から①虹彩毛様体炎型と②網膜ぶどう膜炎型にわけられる。前者では前房蓄膿が有名であるが、これは前眼部の炎症が高度になると前房中に好中球が多数滲出しそうである。

てきて下方に貯留し、前房中に水平線を形成したものである。炎症が起こると一時的に視力が低下するが、消炎すれば回復する。この群の患者は②への移行がなくて①にとどまるなら、合併症の処置が不適当でない限り視機能はほとんど障害されない状態を維持する。

一方②は①と同時に網膜の小出血を伴う滲出性病巣が出現するもので、炎症の起こる部位は、最初は眼底の前部、すなわち周辺部から始まるが、次第に後部も生じるようになり、黄斑部が2～3回侵襲をうければ視力低下が回復困難となる。炎症の反復によって、網膜組織は破壊され、視野狭窄も進行してゆく。この型の病変を示す例では発症から10年を経過すると、良好な視力を保持している例は $\frac{1}{4}$ となり、 $\frac{1}{2}$ は失明、または高度な視力低下に陥る。

ペーチェット病の患者数は性差が少ないが、ぶどう膜炎を発症していくのは男性が女性の約2倍を占める。また男性では①の比率が10%あまりに過ぎず、重症型の②に罹患することが多いが、女性では約 $\frac{1}{3}$ が①に留まり、男性と比較すると視力の予後が良好である。ただしいったん②の症状を発現した場合には、その予後に男女の差は見られなくなる。

治療にはコルヒチンが有効であるが、炎症を完全には抑制できず、効果の乏しい例もある。アスピリン、 α -d-トコフェロール、アトロピン、非ステロイド性消炎剤などもよく併用される。最近ではシクロスボリンの効果が期待されている。

2) Vogt-小柳-原田症候群（原田病）

ぶどう膜の色素細胞に対する自己アレルギー性疾患で、細胞性過敏反応が主体の炎症がみられ、感作リンパ球が色素細胞を破壊してゆくため、発症後2～6か月で夕焼状眼底が生じることはよく知られている。特定の遺伝形質、すなわちHLA-MT3を保持するものにだけ発症する。発病初期にステロイド剤の大量投与を実施すれば、4～6か月の経過で後遺症を残さずに完治するが、この治療が不十分であると炎症は遷延化して、数年から10年以上にもわたって持続し、ステロイド剤を大量に投与しても、その減量や中止により炎症は容易に再発してくる。

発病時には頭痛、耳鳴、難聴、感冒様症状などを伴い、髄液細胞增多を示すことが多い。虹彩毛様体炎のほか脈絡膜炎のための滲出性網膜剥離が生じ

る。乳頭周囲浮腫を生じる例もあり、このような例では頭蓋内圧亢進と誤診されることがある。脈絡膜炎は眼底後極部に初発するため、通常初期から視力低下が起こる。治療が奏効するとこれらの変化は次第に吸収に向かうが、慢性化すると滲出性炎症が主体であったものが肉芽腫性に転じ、脈絡膜周辺部から次第に後方に向かって形成される肉芽腫性病変により網膜にも障害が起こる。しかし視力は慢性化しても高度には低下せず、本症による失明は続発緑内障、もしくは併発白内障に対する処置が不適当なことによるものが多い。

3) サルコイドージス

眼症状も肉芽腫性病変であり、虹彩毛様体炎、硝子体混濁、網膜滲出斑、網膜静脈周囲炎などを生じる。炎症を放置すると隅角部の障害による眼圧上昇を起こしやすく、続発緑内障による視力低下が少なくないので、ある程度以上の炎症があればステロイド剤の全身投与を行いぶどう膜炎の治療に努める。多くの例はステロイド治療によく反応し、予後は良好であるが、一部の例は原田病遷延例と同様にステロイド剤の減量により炎症の再燃を反復し、管理に難渋することがある。

編 集 後 記

第10回研究会記録をお届け申し上げます。第10回からは眼科の御参加をいただくことができました。新潟大学眼科学教室 岩田和雄教授に司会の労をおとりいただき、大阪大学眼科学教室助教授 湯浅武之助先生の「眼科領域におけるアレルギー性疾患」と題された特別講演を拝聴いたしました。ガンセンター病院眼科の大桃明子先生の御発表とあわせて勉強させていただき、今まで待っていたものが一時に与えられたように感じました。益々実り多い研究会になっていくに違いありません。皆々様の一層の御鞭撻と御教示ならびに御協力を、心からお願い申し上げる次第です。

新潟アレルギー研究会

世話人 猪股成美、石川和光、大石正夫、近藤有好
月岡一治、吉住 昭（ABC順）
発 行 新潟アレルギー研究会事務局
新潟市真砂1丁目14番1号
国立療養所西新潟病院呼吸器科内
〒950-21 TEL 025(265) 3171 (内線222)
編 集 月岡一治
後 援 大塚製薬株式会社

ニュータイプの鼻過敏症治療剤

シナクリン点鼻液

フルニソリド製剤

Synaclyn nasal solution



特性

- 強い抗炎症作用、抗アレルギー作用
- 1日2回の投与で優れた改善効果
- 治療効果の発現が速やか
- 全身性の影響は軽微
- フレオンガスを使用しない液剤タイプ
で広い噴霧範囲

(組成)

シナクリン点鼻液は1ml中にフルニソリド
0.255mg (フルニソリド無水物として
0.25mg) 含有

(効能・効果)

アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎

[用法・用量] [使用上の注意] [取扱い上の注意] :
製品に添付の説明書をご参照下さい。

(包装)

9ml×10

健保適用



大塚製薬株式会社

提携 Syntex Pharmaceuticals Int'l. Ltd.

